Die gebräuchlichsten Methoden zur Wertbestimmung der Digitalis

mit besonderer Berücksichtigung

der Fockeschen Methode.

Raphael Weichbrodt.

Die gebräuchlichsten Methoden zur Wertbestimmung der Digitalis

mit besonderer Berücksichtigung

der Fockeschen Methode.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät

der Maximilian-Ludwig-Universität München

vorgelegt von

Raphael Weichbrodt.

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

Berlin-Schöneberg
Albert Dobbertin
1912.

Referent:

Herr Professor v. Tappriner.

Meinen Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548303_0118

Die Digitalispflanze kommt in den Schriften der alten klassischen Schriftsteller nicht vor, sie war ihnen vollständig unbekannt, hingegen soll sie nach Flückinger[1]) in den nordischen Ländern schon frühzeitig therapeutisch angewendet worden sein. Wie aus dem Arzneibuche von Wales hervorgeht, das aus dem 13. Jahrhundert stammt, scheint man zu der Zeit die Digitalispflanze nur bei der Zubereitung äußerlicher Medikamente verwandt zu haben; wußte man doch damals noch fast nichts von den Heilkräften dieser Pflanze, die noch im Jahre 1776 Murray „noch ein zweideutiges Mittel" nennt. Erst durch die Erfahrungen Witherings, eines englischen Arztes, der die folia digitalis gegen Wassersucht anwandte, wurde der Ruf der Pflanze als Arzneimittel begründet, und vor allem durch Thilenius kam die Pflanze als Arzneimittel nach Deutschland.

Nach Schmiedebergs grundlegenden Arbeiten sind die wirkenden Bestandteile der Pflanze vor allem Digitoxin, Digitalin, Digitalein und Digitonin.

Ein großer Übelstand für die therapeutische Verwendung der Pflanze ist die seit langem bekannte Unsicherheit der Wirkung;[2]) weiß man doch, daß man auf gleichlautende Rezepte in verschiedenen Apotheken kaum gleichwertige Medikamente bekommt, ja daß sogar in derselben Apotheke zu verschiedener Zeit die Wertigkeit des Medikaments verschieden ist, und wenn man auch bestimmt hat, die Droge solle nicht länger als ein Jahr aufbewahrt werden, so ist damit allein dem Übelstande nicht beizukommen.

Die Pflanze ist zweijährig, und es kommt nicht nur darauf an, wo sie wächst, — die amerikanische hat, wie Worth Hale behauptet, eine geringere Wirkung als die europäische — sondern auch zu welcher Zeit man sie pflückt, (am besten erscheint es, wenn man die Blätter der im Aufblühen begriffenen Pflanze in den Monaten Juli und

August einsammelt) und wie man sie nach dem Pflücken aufbewahrt. Besonders von der Aufbewahrung scheint viel abzuhängen. Focke[3]) vertritt die Ansicht, man müsse den Zersetzungsprozeß auf den Wassergehalt der Blätter zurückführen. Wenn man die Blätter sorgsam trockne, würde man keine Schwankungen in der Wirkung beobachten. So hat er aus dem Jahre 1903 stammende Blätter 1910 nachuntersucht und keine Veränderung ihres therapeutischen Wertes gefunden.

Kobert vertrat die Ansicht, daß Fermente bei der Umbildung der wirksamen Bestandteile beteiligt seien. In Verfolgung dieses Gedankens hat vor einem Jahre Winckel[4]) den Versuch gemacht, die Droge durch einen die Fermente abtötenden Prozeß zu konservieren; die so konservierte Digitalis bringt Krewel & Co. in den Handel, über sie soll später noch berichtet werden.

Der verschiedene Gehalt der folia digitalis an wirksamen Substanzen brachte es mit sich, Methoden auszuarbeiten, mit denen dieser Gehalt festgestellt werden kann. Zurzeit sind noch keine Methoden bekannt, die in einfacher Weise durch chemische Analyse die gesamten wirksamen Stoffe quantitativ bestimmen lassen; die Bestimmung des in den Blättern enthaltenen Digitoxins gibt durchaus keinen Maßstab für die Gesamtwirkung, da auch Pflanzen von gleichem Digitoxingehalt nicht immer die gleiche Wirkung haben,[5])[6]) somit bleibt nur als einzige Möglichkeit eine auf dem Tierexperiment beruhende Feststellung der Wirkung.

Man kann zu dieser Prüfung sich dreier Wege bedienen:

I. Wertbestimmung an lebenden unpräparierten Tieren;
II. Wertbestimmung an präparierten Tieren (freigelegtes Herz zur Beobachtung);
III. Wertbestimmung an überlebenden Organen.

I. Methoden an ganzen, unpräparierten Tieren.

Diese Methoden beruhen meistens darauf, die kleinste Menge von Digitalis festzustellen, welche eben noch den Tod des Tieres herbeiführt, oder aber die Menge zu finden, welche nach einer bestimmten Zeit tötet; so ist z. B. von

Houghton[7]) eine in Amerika übliche Methode zur Wertbestimmung ausgearbeitet worden; er nimmt zwei Gruppen von Fröschen, die möglichst gleich groß sein müssen, und injiziert der einen Hälfte die Testlösung, der andern das zu prüfende Digitalispräparat, beide in gleicher Konzentration, aber verschiedener Dosis, und stellt nach 12 Stunden fest, wieviele von jeder Gruppe tot sind; er nimmt etwa 20 Tiere zu jedem Versuche, der natürlich öfters wiederholt werden muß, und gewöhnlich dauert jede Prüfung ungefähr 4 Tage.

II. Methoden an präparierten Tieren.

Die zweiten, die mit präparierten Tieren arbeiteten, hielten sich an den Frosch, bei dem bekanntlich Digitalis einen systolischen Herzstillstand verursacht. Schon 1866 machten Fagge und Stevenson[8]) ihre Versuche so, daß sie am festgebundenen Frosche das Herz freilegten, das Gift unter die Haut der Flankengegend spritzten und dann den Herzstillstand abwarteten. Diese Versuche wurden fortgesetzt von Bennefeld, Fraenkel, Ziegenbein, Kobert, Wolff u. a.

Besonders hat Focke[3]) sich mit dieser Methode beschäftigt, und er geht dabei so vor:

Er verwendet zu seinem Versuche Frösche im Gewicht von ungefähr 15—35 gr, und zwar Rana temporaria, und mit Vorliebe solche aus den Monaten Mai bis Oktober.

Sein Digitalisinfus stellt er sich so dar:

Er nimmt von gut getrockneten pulverisierten Blättern 2 gr in einen Porzellantopf, der in ein größeres, mit kochendem Wasser gefülltes Gefäß gestellt wird, dann mißt er 24 ccm Wasser mit einem Zusatz von 8 Tropfen einer 5% wässrigen Natrium carbonicum-Lösung ab, die er kochend dem Pulver zusetzt; nach tüchtigem Umrühren wird der Porzellantiegel zugedeckt und bleibt 30 Minuten in dem kochenden Wasser stehen, dann wird das Infus coliert, wobei der Lappen tüchtig ausgepreßt wird. Mit diesem Filtrat stellt er sich ein 10% Infus her.

Wichtig ist nach Focke die Temperatur, bei der die Versuche angestellt werden, und es besteht je nach der Jahreszeit ein Temperaturoptimum; dieses muß, bevor

Untersuchungen angestellt werden, gefunden werden; es ist zu diesem Zwecke notwendig, Vorversuche mit bereits titrierten folia (deren Wirkungswert bestimmt ist) anzustellen; die Optimaltemperatur schwankt zwischen 19—24° C.

Zu dem Versuche wird der Frosch aufgespannt und dann „mit Pinzette und Schere aus der vorderen Brustwand ein Streifen entfernt und der Herzbeutel gespalten, eine Nebenverletzung oder Blutung darf nicht vorkommen, ein leichter Fingerdruck auf das Abdomen läßt den Ventrikel aus der Öffnung hervortreten."

Nachdem das Gewicht des Frosches festgestellt und die Herztätigkeit als gut befunden ist, wird ein bestimmtes Quantum des Infuses in beide Oberschenkel zur Hälfte injiziert, die Oberschenkel zum Körper zu massiert und nun beobachtet, nach welcher Zeit der Herzstillstand eintritt.

Focke verlangt, eine solche Menge des Infuses zu nehmen, daß die Reaktionszeit durchschnittlich 9—11 Minuten betrage. Hat man auf diesem Wege die Menge des 10% Infuses festgestellt, die nötig ist, um unter obigen Bedingungen in ungefähr 10 Minuten das Froschherz zum systolischen Stillstand zu bringen, so ergibt sich die Wertigkeit der verwandten Droge nach folgender Gleichung $V = \frac{p}{d.\ t.}$, wobei V den Wirkungswert (Valor), p das Gewicht des Frosches, d die injizierte Menge des Infuses, t die Reaktionszeit bedeutet.

Das Präparat, das Focke als folia digitalis titrata bezeichnet, hat den Valor 4.5, und es ist, wenn man ein solches Präparat besitzt, bei dem man bei richtiger Einhaltung der Versuchsanordnung denselben Valor bekommen hat, sehr leicht, Drogen von unbekannter Stärke durch Beimengungen indifferenten Materials einzustellen.

Gegen das Fockesche Verfahren werden nun von verschiedener Seite Einwände erhoben; die wichtigsten sind:

1. Wendet man ein 10% Infus an, so sind nicht alle in den Blättern enthaltenen wirksamen Bestandteile in das Infus übergegangen (Schmiedeberg)[9].

Zu diesem Einwande hat Focke selbst Stellung genommen. Wenn man nach dem Vorgange Schmiedebergs statt eines 10% Infuses ein 1% herstellt, so sind in der

Tat in dem 1% Infus 10% wirksame Bestandteile mehr als in dem 10%; war z. B. das Maximum der mit Wasser extrahierbaren Substanz 85%, so sind in einem 10% Infus 74% enthalten, in einem 1% Infus 84%; die Analyse stammt von Focke selbst.

Da aber — und hierin müssen wir Focke[10]) Recht geben — stets 10% Infuse verwandt werden und die Annahme wohl gemacht werden kann, daß der Übergang der wirksamen Stoffe in 10% Infuse bei allen Infusen proportional gleich ist, ist es gleichgiltig, ob die Digitalisdroge erschöpft wird oder nicht. Dieser Umstand kann keinen Nachteil der Methode bilden.

2. Es können Infuse von verschiedenem Prozentgehalt doch die gleiche Wirkung haben, da, wenn das Infus gesättigt ist, nichts mehr aufgenommen werde (Schmiedeberg)[9]).

Doch auch diesen Einwand weist Focke zurück; denn er stellt fest, daß bei dem von ihm verwendeten 10% Infuse von einer Sättigung noch keine Rede sein könne, denn rein wässerige Infuse können die wirksamen Digitalisbestandteile bis zu einem Verhältnis von mindestens 50 Teil Blätter auf 100 Teile Infus festhalten.

3. Es ist unmöglich, daß in der von Focke angegebenen Beobachtungszeit — 10 Minuten — eine vollständige Resorption der injizierten Menge vor sich gehen kann, und Burmann[11]) behauptet, wenn man einem Frosch 0,65 mgr Digitoxin in die Lymphsäcke injiziert, so wird der Tod nicht durch diese Menge, sondern nur durch $^1/_{80}$ der Dosis verursacht, der Rest bleibe in den Lymphsäcken zurück, er selbst habe da zwar nur $^{53}/_{80}$ des Giftes gefunden, aber es wäre zu schwierig, hier genauer zu arbeiten.

Aus diesem Versuch Burmanns ist kein Schluß zu ziehen für die Resorption von Digitalisinfus, denn Digitoxin ist ein äußerst schwer resorbierbarer Körper, und wenn es auch in alkoholischer Lösung injiziert wird, wird wahrscheinlich das Lösungsmittel viel schneller zur Resorption kommen als das Digitoxin und dieses liegen bleiben; im Infus ist dagegen das Digitoxin durch das zugleich in ihm enthaltene Digitonin in Lösung gehalten und wird wahrscheinlich mit dem Lösungsmittel zur Aufsaugung gelangen. Allerdings bin auch ich der Meinung, daß eine völlige Resorption des 10% Infuses

aus dem Lymphsack während 10 Minuten nicht eintreten kann, aber daß aus dem 10% Infus stets die gleiche Menge resorbiert wird, scheint aus folgenden Versuchen hervorzugehen.

Eigene Versuche.

10% Infus aus Folia digitalis titrata.

Die Ranae temporariae waren 8 Tage vor dem Versuch gefangen worden.

Die Versuche wurden Anfang Oktober gemacht.

Temperatur 21° C, schwach angeheiztes Zimmer.

Froschgewicht	Injizierte Menge auf 100 gr Froschgew.	Dosis der injizierten Menge	Reaktionszeit	Valor
31	2.6	0.8	$8^1/_2$	4.56
31	2.6	0.8	$8^1/_4$	4.7
31	2.6	0.8	$8^1/_2$	4.56
31	2.6	0.8	9	4.3
31	2.6	0.8	$8^1/_4$	4.7

Auch mit Fröschen verschiedenen Gewichts erzielt man gleiche Versuchsergebnisse, wenn die Dosen proportional dem Gewichte gegeben werden, woraus zu schließen ist, daß die Resorption proportional dem Gewichte vor sich geht. Die folgenden Versuche wurden mit Digitalisblättern angestellt, die uns Winckel in Form von Tabletten zur Verfügung gestellt hat; die Menge des Bindungsmittels zur Tablettenform beträgt 50%.

10% Infuse, Versuchszeit Mitte Oktober, Temperatur 22° C.

Froschgewicht	Injizierte Menge auf 100 gr Froschgew.	Dosis der injizierten Menge	Reaktionszeit in Min.	Valor
38	5	1.9	9	2.2
45	5	2.25	$8^1/_2$	2.4
37	5	1.85	$8^1/_2$	2.4
53	5	2.6	10	2,0

Diese beiden Versuchsreihen bestätigen in bester Weise die Brauchbarkeit der Fockeschen Methode. Jedoch müssen wir auch über Versuchsreihen berichten, bei denen Ergebnisse gefunden wurden, die Bedenken gegen diese Methode aufkommen lassen. So wurde folia digitalis, deren Valor

im Oktober einwandfrei festgestellt war, im Januar nachgeprüft, und zwar mit Fröschen, die $2^1/_2$ Monate im Institut unter sorgsamster Pflege aufbewahrt waren; es sei besonders hervorgehoben, daß während dieser Zeit von ungefähr 8 Dtz. Fröschen keiner starb.

Verwendet wurde ein $10^0/_0$ Infus von Fol. digit. mit dem Valor 4.5. Versuchszeit: Mitte Januar.

Die Bestimmung der Optimaltemperatur konnte nicht gemacht werden, da, wie aus dem Protokoll hervorgeht, einigermaßen übereinstimmende Resultate nicht gefunden werden konnten.

Es wurde als Versuchstemperatur 23° C gewählt.

Froschgewicht	Dosis der injiz. Menge	Reaktionszeit	Valor
25	0.6	$8^1/_2$ Min.	4.9
25	0.6	9 „	4.6
25	0.6	10 „	4.1
25	0.6	11 „	3.8
25	[0.6	$17^1/_2$ „	2.4]
35	[0.7	$14^1/_2$ „	3.5]
34	0.8	9 „	4.7
34	0.9	10 „	3.6
34	1.0	$10^1/_2$ „	3.4
40	1.4	9 „	3.2
40	1.6	$8^1/_2$ „	2.9
40	[1.6	14 „	2.7]
40	1.8	$10^1/_2$ „	2.1
49	[0.9	15 „	3.6]
49	1.0	9 „	5.4
49	1.2	8 „	5.1
49	1.4	11 „	3.1

Da wir der Ansicht waren, daß dieser schlechte Ausfall nicht auf Kosten der Methode zu setzen wäre, sondern seine Ursache im Froschmaterial habe, wurden sofort von unserem Froschlieferanten neue Frösche bezogen, die nach fünftägigem Aufenthalt im Institut zur Untersuchung herangezogen wurden, hierbei zeigte sich folgendes:

Versuchsbedingungen wie vorher.

Frosch-gewicht	Dosis der inj. Menge	Reaktionszeit	Valor
30	0.7	10 Min.	4.3
30	0.75	9 „	4.4
31	0.8	8½ „	4.5
30	0.85	8 „	4.4
30	0.9	9 „	3.7
40	[0.7	15 „	3.8]
40	[0.75	16 „	4.4]
40	0.8	9 „	5.5
40	0.8	10 „	5.0
40	0.85	9½ „	4.9
40	0.9	9 „	4.9
40	1.0	8 „	5.0
50	0.8	11 „	5.6
50	[0.8	17 „	3.6
50	1.0	10 „	5.0
50	1.2	10 „	4.0

Aus alledem scheint mir hervorzugehen, daß zur Fockeschen Wertbestimmung sich nicht Frösche eignen, die lange Zeit im Institut aufbewahrt werden, daß man aber sonst im allgemeinen bei dieser Methode brauchbare Resultate erhalten kann. Am besten sind die Versuche Ende Sommer und Anfang Herbst mit frisch gefangenen Fröschen anzustellen, aber auch Winterversuche können gute Resultate liefern, falls die Frösche sich nicht zu lange vor der Benutzung im Institut befinden; doch sollten bei Winterfröschen, auch wenn sie frisch gefangen sind, nur Tiere im Gewichte von ungefähr 30 g genommen werden, denn gerade bei den Winterfröschen machten wir die Wahrnehmung, daß mit dem zunehmenden Gewichte sich nicht ein der Dosis entsprechender Valor zeigte, vielmehr ein höherer. Eine Erklärung hierfür ist schwer zu geben; vielleicht besteht bei größeren Fröschen keine Proportionalität mehr zwischen Größe und Resorption.

Ähnlich wie Focke hat auch R. Gottlieb[12]) Ranae temporariae zur physiologischen Wertbestimmung von Digitalis benutzt; er suchte die Digitalismenge zu bestimmen, die bei einem Tier von 30 g innerhalb 30 Minuten gerade noch den systolischen Herzstillstand herbeiführte; eine dies bewirkende Menge bezeichnet er als eine Einheit (F E), und er schlägt

vor, die Wirksamkeit der Blätter in derartigen Einheiten anzugeben.

In gleicher Weise ging Santesson[13]) bei der Wertbestimmung von Strophantustinktur vor.

III. Methoden an überlebenden Organen.

Schmiedeberg[9]) ging nun daran, am ausgeschnittenen Froschherzen einen Testwert der Digitalis zu erhalten.

Dabei stellte er drei Forderungen auf:

I. Bei der Feststellung des Wirkungswertes soll man einen Aufguß von 1 : 100—200 nehmen, wie es in der Praxis üblich sei.

II. Die Konzentration der durch das Froschherz gehenden wirksamen Stoffe und die Geschwindigkeit des Durchströmens sollen sich gleichbleiben.

III. Man solle bei der Feststellung des Wirkungswertes aus den Resultaten der Versuche die Annahme einer Proportionalität zwischen Giftmenge und Zeit bis zum Eintritt des Herzstillstandes möglichst ausschließen.

Seine Versuche machte Schmiedeberg am Williamschen Froschherzapparat, und als Nährflüssigkeit nahm er defibriniertes Rinderblut mit einer 0,7proz. Kochsalzlösung verdünnt, und zwar im Verhältnis 1 : 2. Zu den Versuchen verwandte er Herzen möglichst großer, gesunder männlicher Exemplare von Rana temporaria.

Die Höhendifferenz zwischen Ventrikel und dem Niveau der Nährflüssigkeit betrug 10 cm.

Das Infus stellte sich Schmiedeberg dar, indem er über 1 g feingepulverter Blätter 70 ccm destillierten siedenden Wassers goß, das er unter mehrmaligem Umschütteln fünf Minuten auf dem Wasserbade stehen ließ; dann wurde durch Papier filtriert und mit soviel heißem Wasser ausgewaschen, bis die Menge des Aufgusses 100 ccm betrug.

Mit dieser Methode haben wir ebenfalls eine Reihe von Versuchen ausgeführt, nur benutzten wir zu den einzelnen Versuchen anstelle der Mischung von Blut und physiologischer Kochsalzlösung Mischungen von Blut und Ringerlösung und

öfters auch Ringerlösung allein, wobei Sorge getragen wurde, daß die Lösungen stets mit Sauerstoff gesättigt waren. Ein Unterschied der Ergebnisse bei Verwendung der verschiedenen Durchströmungsflüssigkeiten war nicht zu beobachten.

Ferner filtrierten wir nicht die bereiteten Infuse durch Filtrierpapier, da nach den Fockeschen Angaben unter Umständen kleine Mengen wirksamer Substanz am Filtrierpapier zurückbleiben könnten, eine Annahme, die er aber in einer späteren Mitteilung als nicht gewichtig und nur für einzelne Papiere geltend hinstellte; vielmehr benutzten wir zur Klärung des Infuses die Zentrifuge.

Schmiedeberg hat nun bei seinen Versuchen festgestellt, nach welcher Zeit eine gewisse Menge G.-Strophantin ein Froschherz zum Stillstand bringt, und diejenige Menge des Digitalisinfuses, die dieselbe Zeit zur Hervorbringung des Herzstillstandes gebraucht, ist nun natürlich in ihrer Wirkung gleichzusetzen der verwendeten Strophantinmenge.

So fand Schmiedeberg einen Herzstillstand

bei 0.0001 proz. G.-Strophantinlösung nach 32 Min.,
„ 0.0002 „ „ „ „ 25 „

demnach kann durch Interpolation berechnet werden:

Ein Unterschied von 0.000014 % verschiebt den Stillstand um 1 Min.

Nun fand Schmiedeberg ferner: Von einem 1 proz. Infus der fol. digital. titrata (Präparat A) bewirken 4 ccm: 100 Nährflüssigkeit nach 23 Min. Herzstillstand. Berechnet man nun die G.-Strophantinmenge, die erforderlich ist, in ebenfalls 23 Min. einen Herzstillstand zu bewirken, so ergibt sich, daß 0.000228 % G.-Strophantin dies verursachen; also sind 4 ccm eines 1 proz. Infuses in ihrer Wirkung gleich 0.228 mg G.-Strophantin.

Wir selbst fanden bei Verwendung von Merks Strophantin:

bei 0.001 % Herzstillstand nach 7 Min.
„ 0.0005 „ „ „ 10 „
„ 0.0003 „ „ „ 22 „
} Durchschnittswerte.

Ich möchte hier die Gelegenheit ergreifen und die Ergebnisse anführen, die wir mit Digalen Cloëtta erhalten

haben. (Digalen Cloëtta enthält nach Angaben der Fabrik in 1 ccm 0.3 mg Digitoxin.)

Bei Anwendung
von 4% Digalen (0.0012% Digitoxin, nach Fabrikangabe) nach 5½ Min;
von 2% Digalen (0.0006% Digitoxin, nach Fabrikangabe) nach 7 Min.;
von 1% Digalen (0.0003% Digitoxin, nach Fabrikangabe) nach 19 Min.
Herzstillstand.

Da nach den Versuchen von Krailsheimer[14]) in seinem Wirkungswert 0,1 mgr Gr. Strophantin = 0.1 mgr Digitoxin ist, so können wir den Schluß aus unseren Versuchen ziehen, daß die Angaben der Fabrik stimmen.

In bewährten Händen wird die Schmiedebergsche Methode Gutes leisten, jedoch muß sie als nicht einfach bezeichnet werden, und sie erfordert Übung, um richtige Ergebnisse zu liefern.

Gegen die Verwendung des Williamschen Apparates wendet Straub[15]) ein, daß man bei diesem Apparate nicht unter einen Druck von 10 ccm Wasser heruntergehen könne, während der entsprechende Vorhofsdruck nur 2—3 ccm Wasser sei. Durch den stärkeren Druck beim Williamschen Apparate werde das Herz überanstrengt Straub hat nun eine Methode erdacht, die gestattet, den Herzventrikel mit einem Minimum von Flüssigkeit in Wechselwirkung zu bringen. Ein Kanülentrichter wird mit seinem Ansatz durch die Aorta in den Ventrikel eingeführt, durch diesen Trichter wird das Herz mit Ringerlösung tüchtig ausgewaschen, bis die Flüssigkeit klar ist, so daß eine Verstopfung der Kanäle durch Gerinnung des Blutes nicht mehr möglich ist; in den Kanülentrichter wird nun 1 ccm Ringerlösung mit der betr. Giftbeimengung getan, in diese Flüssigkeit wird ständig Sauerstoff geleitet. Das Herz befindet sich in einer feuchten Kammer, die Herzspitze ist mit einem fast gewichtlosen Hebel verbunden, der die Ausschläge an einer Trommel verzeichnet.

Von der Voraussetzung Schmiedebergs ausgehend, daß die Digitalisglykoside proportional ihrer Konzentration wirken,

kann auch mit der Straubschen Methode ein Digitalisinfus auf Strophanthin eingestellt werden.

Straub will die Infuskonzentration aufsuchen, die den Ventrikel gerade tötet, d. h. einen Stillstand herbeiführt, der durch Auswaschungen nicht wieder aufzuheben ist.

Dies bewirkt eine Konzentration von 0,01 mgr Merks Strophantin in 1 ccm Ringerlösung, somit eine 0.001% Lösung; die Zeit bis zum Eintritt des Herzstillstandes berechnet sich nach der von Straub gegebenen Kurve auf ungefähr 7 Minuten.

Eine Konzentration von 0.005 mgr. in 1 cm Ringerlösung, also eine 0.0005% Lösung führt zu einem Stillstand, der aber durch Ausspülung derart aufgehoben wird, daß das Herz wieder arbeitet, aber mit stundenlang anhaltender Schädigung.

Karaúlow,[16]) der unter Straub gearbeitet hat, führte ebenfalls mit dieser Methode Versuche aus, u. a. mit Strophanthin und Digitalisinfus; jedoch scheint er weniger Gewicht darauf zu legen, die Menge zu finden, die eben noch den Tod des Herzens herbeiführt, vielmehr beschränkt er sich darauf, die Zeit anzugeben, die bis zum Herzstillstand verstreicht, der bei einer kleinen Menge des Giftes in Diastole, bei einer mittleren in einer Mittelstellung zwischen Diastole und Systole, bei einer großen in Systole erfolgt.

Aus seinen Versuchen seien erwähnt:

0.1% Strophantinlösung ruft nach 5—6 Minuten Herzstillstand in Systole hervor,
0.01% Strophanthinlösung nach 10—12 Min. in Systole,
0.001% „ nach 18—20 Min. in Systole,
0.00015% „ nach 1—2 Std in Diastole.

Für Digitalisinfus fand er folgende Werte:

2% Infus Herzstillstand in Systole nach 1 Min.
1% „ „ „ Mittelstellung nach 6—10 Min.
0.5% „ „ „ Diastole nach 40 Min.
0.25% „ „ „ „ „ 70 „

Eigene Versuche.

Unsere eigenen Versuche mit der Straubschen Methode ergaben für eine Konzentration von

0.001 mgr Strophanthin in 1 ccm keinen Herzstillstand,
0.002 mgr Strophanthin in 1 ccm nach 15—19 Min. Stillstand,
0.003 mgr Strophanthin in 1 ccm nach 10—13 Min. Stillstand,
0.005 mgr Strophanthin in 1 ccm nach 3—4 Min. Stillstand.

Es sind dies Werte, die aus einer Reihe von Versuchen gewonnen wurden, die unter sich gut übereinstimmten, was für die Straubsche Methode spricht. Unsere Werte sind insofern abweichend von denen Karaúlows, als bei uns der Herzstillstand in viel kürzerer Zeit eintritt; es ist wahrscheinlich, daß es daran liegt, daß Karaúlow Boeringers Strophanthin, wir Merks Strophantin verwendet, ferner daß wohl auch Karaúlow wie Straub Rana esculenta, wir aber Rana temporaria genommen haben; auch bei unseren Versuchen mit Digitalisinfus erweisen sich unsere Frösche genau wie bei den Strophanthinversuchen als empfindlicher. Wir verwandten zum Infus allerdings nicht folia digitalis titrata, sondern die Winckelschen Digitalistabletten, die nur 50% Digitalis enthalten, ihr Valor ist ungefähr 2.2 nach der Bestimmung mit der Fockeschen Methode.

Die Ergebnisse waren:

0.5% Infus Herzstillstand nach 5 Min.

Unser 0.5% Infus, aus den Winckelschen Tabletten bereitet, entspricht ungefähr einem 0,25% Infus aus Fol. dig. titr. Wir benutzten die Straubsche Methode auch noch dazu, festzustellen, ob durch die Winckelsche Konservierung eine Änderung im Wirkungswert der Droge eintritt, und Winckel stellte uns Tabletten zur Verfügung mit der gleichen Zusammensetzung, wobei aber die verwandten foliae digitalis nicht nach seiner Methode präpariert waren; diese nicht präparierten Tabletten ergaben nun genau die gleichen Werte, auch hier führte ein 0.5% Infus nach 5 Minuten zum

Herzstillstand. Auch mit dieser Methode ergab sich, daß die Winckelsche Konservierung der Droge auf ihre Wertigkeit keinen Einfluß hat, gerade so wie Jodlbauer[17]) es mittelst der Fockeschen Methode nachgewiesen hat.

Wenn auch die Schmiedebergsche Methode gleich brauchbar der Straubschen für die Wertbestimmung der folia digitalis ist, so wird man doch bei der großen Einfachheit in der Anordnung der Straubschen Methode dieser den Vorzug geben; aber auch sie erfordert wie die Fockesche Methode große Übung; und wir sind der Ansicht, daß solche physiologischen Wertbestimmungen nicht in die Hand der Apotheker gelegt werden dürfen, sondern den Medizinern vorbehalten werden müssen.

Literaturverzeichnis.

1. Flückinger: Zitiert nach Koehlers Medizinal-Pflanzen, herausgeg. v. S. Pabst.
2. Straehler: Über Folia digitalis. Therapeutische Monatshefte, 10. Jahrg.
3. Focke: Die kurzzeitige Injektionsmethode der physiologischen Digitalis- und Strophantusprüfung. Archiv der Pharmacie, 248. Bd., Heft 5, 1910.
4. Winckel: Über den Wert der frischen Folia digitalis und ihre Konservierung. M. M. W. 1911, S. 575.
5. Focke: Archiv der Pharmacie, 241 Bd.
6. Ziegenbein: Archiv der Pharmacie. 240. Bd.
7. Houghton: Lancet, Juni 19, 1909.
8. Zitiert nach Schmiedeberg: Archiv f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 62, p. 308.
9. Schmiedeberg: Untersuchungen über die Bestimmung des pharmakologischen Wirkungswertes von Digitalis purpurea. Archiv für experiment. Pathologie u. Pharm. Bd. 62.
10. Focke: Einige ergänzende Befunde zur physiologischen Digitalisprüfung. Archiv f. Pharmacie, Bd. 249, Heft 5, pag. 323.
11. Burmannn: Du titrage physiologique des préparations de digitale d'après la méthode de Focke. Journal suisse de Chimie et Pharmacie, 1911, Nr. 16/17.
12. R. Gottlieb: Über die physiologische Wertbestimmung von Arzneimitteln. M. M. W. 1908, Nr. 24, p. 1268.
13. Santesson: Skandinavisches Archiv für Physiologie. 17. Band, 1905, p. 389.

14. Krailsheimer: Beiträge zur Bestimmung des Wirkungswertes einiger Stoffe der Digitalisgruppe. Archiv für exper. Path. u. Pharm., Bd. 62.

15. Straub: Quantitative Untersuchung über den Chemismus der Strophantinwirkung. Biochem. Zeitschrift 28, pag. 302.

16. Karaúlow: Über Entgiftung glycosidischer Herzgifte durch Cholesterin und Versuchen am ausgeschnittenen Froschherzen. Biochem. Zeitschrift 32, pag. 145.

17. Jodlbauer: Experimentelles über die „Digitalistabletten Winckel", M. M. W. 1912, Nr. 4.

Lebenslauf.

Ich, Raphael Weichbrodt, wurde am 21. September 1886 zu Labischin (Netze) Prov. Posen geboren, den ersten Unterricht erhielt ich in einer Privatknabenschule, im Jahre 1899 kam ich in die Quarta des Realgymnasiums zu Bromberg, um nach einem Jahre auf das Kgl. Gymnasium am selben Orte überzugehen. Im Jahre 1906 bestand ich die Reifeprüfung daselbst und wandte mich dem medizinischen Studium zu, ich studierte in Heidelberg, Berlin, Freiburg i. Br. und München, in Freiburg i. Br. legte ich im Jahre 1908 die ärztliche Vorprüfung ab, in München machte ich 1911 das medizinische Staatsexamen, worauf ich in Berlin mein Praktikantenjahr erledigte, und zwar an der Edelschen Heilanstalt und am Städt. Krankenhaus Schöneberg-Berlin.